Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. KAPPIS

Experimentelle Erzeugung von Teerkrebs und ihre Bedeutung für die Klinik

*

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Martin Oechsner
aus Ochsenfurt (Mainfr.)

1938

Buchdruckerei Fritz & Rappert Nachfolger, Inhaber Anton Weltz, Ochsenfurt a. M.

Referent: Geheimrat Professor Dr. Fr. König

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Seit Aufstellung der Reiztheorie von VIRCHOW, die zum ersten Male durch die Versuche FIBIGER'S in Kopenhagen experimentell erwiesen wurde, bestätigen alle möglichen Versuche, daß äußere Reize vorher normale Zellen zu Geschwulstbildung veranlassen, indem sie proliferationserregende Stoffe erzeugen oder wachstumshemmende vernichten. Die Versuche, die der Theorie VIRCHOW's festen Fuß fassen ließen, mögen hier nochmals kurz angeführt werden: Durch künstliche Fütterung mit larvenhaltigen Schaben (Periplaneta americana) gelang es im Magen der Versuchstiere (Ratten) Papillome und Papillocarcinome zu erzeugen, indem zuerst die Larven in der Magenschleimhaut zur Spiroptera heranwuchsen und Eier legten, sodaß sowohl Muttertiere, wie auch Eier den Anreiz zur papillomatösen Wucherung der Mucosa gaben. Weitere Pfeiler dieser Theorie sind die Carcinome bei Schornsteinfegern und Anilinarbeitern, die durch die Einwirkung von Ruß bezw. Anilinfarben entstehen. Die neuesten Beobachtungen zeigen sogar, daß ein einmaliges Trauma Carcinombildung zur Folge haben kann.

In folgender Arbeit handelt es sich ebenfalls um die Erzeugung künstlicher Geschwülste auf dem Boden eines dauernden Reizes, gleich den Versuchen der beiden japanischen Forscher YAMAGIWA und ICHIKAWA.

Versuche.

Die Versuche erstrecken sich auf einen Zeitraum von März 1935 bis März 1936.

An Kaninchenohren und zwar an der Innenseite wurden Pinselungen mit Steinkohlenteer durchgeführt. Die Einteilung des Versuches baute sich auf Grund der von TEUTSCHLAENDER durchgeführten Versuche derart auf, daß immer 14 Tage täglich Pinselungen durchgeführt wurden, dann Ruhepausen von vier Wochen folgten. Vor jeder Neuauftragung von Teer wurden die Ohren von dem alten anhaftenden Teer peinlichst gereinigt. Um einen besonderen Einfluß bezw. eine spezielle Einwirkung von Benzin zu beobachten, wurde die Reinigung des rechten Ohres mit Benzin, die des linken mit Pinzette durchgeführt. Bezüglich des Alters handelte es sich um Tiere, die voll ausgewachsen und ihren Altersunter-

schieden entsprechend nach Helligkeitswerten ihres Felles, für das jüngste mit weiß usw. bis zum tiefsten Schwarz für das älteste, eingeteilt waren. Um eine Kontrolle über eventuell spontan auftretende Krankheiten zu haben, wurden im Stalle einige Tiere mitgehalten, an denen keine Pinselungen vorgenommen wurden. Die Tiere wurden dann in zwei Gruppen eingeteilt, an denen dann nicht gleichzeitig, sondern im Abstand von sechs Wochen, mit anderen Worten im Vorsprung von einer Pinselungsperiode und einer Ruhepause die Versuche der Gruppe I gegenüber denjenigen der Gruppe II begonnen wurden. Bemerkt muß schließlich noch werden, daß die Gruppe II ein halbes Jahr vorher eine Injektion von normalem Pferdeserum erhalten hatte.

Soviel über die Anordnung des Versuches.

Im folgenden Abschnitt soll eine kurze Zusammenfassung des Verlaufes der Versuche bis zum Entstehen der Tumoren geschildert werden. Eine genauere Beschreibung der Reaktionsweise der Tiere dürfte sich insofern erübrigen, als sie lediglich nur eine Wiederholung, bezw. Bestätig der Versuchsergebnisse von YAMAGIWA und ICHIKAWA und vieler anderer darstellen würde, was ja nicht Sinn der Arbeit ist.

Hält man sich die Art und Weise der Reaktion der mit Teerpinselung behandelten Tiere vor Augen, so tritt eindeutig in Erscheinung, daß das älteste Tier bereits am zweiten Tag der Pinselung sich anders als die übrigen Tiere verhielt. Während alle Tiere bei der Entfernung der alten Teerkruste keine Äußerungen des Schmerzes zeigten, setzte sich das älteste Kaninchen heftig zur Gegenwehr. Trotz größter Schonung konnte eine Blutung an der Ohrinnenfläche nicht vermieden werden. Die Tiere der mittleren Altersklassen zeigten eine leichte Hyperämie der behandelten Stellen und die jüngsten Kaninchen waren noch in keiner Weise von der Pinselung beeinträchtigt worden. In den folgenden Tagen der Behandlung bedeckten sich die Ohren der älteren Tiere an der Pinselungsstelle mit einem schmierig-grüngelblichen Belag und die Reinigung ließ sich nur schwer durchführen. Die jüngsten Tiere hingegen zeigten erst am sechsten Tage das Stadium, welches das älteste Tier bereits am zweiten aufwies. Am Ende der ersten Pinselungsperiode waren die Pinselungsflächen aller Tiere hyperämisch und mäßig stark angeschwollen. In der Ruhepause von vier Wochen, die dann folgte, ging die entzündliche Erscheinung der Ohren zurück und die behandelten Stellen bedeckten sich mit Krusten, die nach ungefähr drei Wochen abfielen. Die Ohren aller Tiere heilten somit im Laufe der Ruhepause wieder ab. Das älteste Tier allein zeigte immer noch entzündete Stellen. In der zweiten Pinselungsperiode änderte sich das Bild sehr wenig. Die Tiere zeigten ein gutes Wohlbefinden und auch die lokalen Reaktionen der Pinselungen waren bei weitem nicht so stark, wie dies bei der ersten Pinselungsperiode gewesen war. Blutungen beim Entfernen der alten Teerkrusten traten nur noch einige Male bei dem ältesten Tiere auf. Die Haut der Ohren hatte ein sehr trockenes Aussehen, stark erweiterte Poren und fühlte sich sehr heiß an. Die Farbe war stets bläu-

lichrot. Am Ende der zweiten Pinselungsperiode fühlten sich die Tiere entschieden besser, als dies nach der ersten der Fall gewesen war. Die Tiere der Gruppe II, die ihre erste Pinselungsperiode in der gleichen Zeit durchmachten, zeigten ungefähr dieselben Reaktionen wie die Tiere der Gruppe I in der entsprechenden Behandlungszeit. Allerdings waren sie viel lebhafter und Blutungen traten bei den Reinigungen ganz vereinzelt auf. Eine Änderung erfuhr das Bild nach, bezw. im Verlauf der zweiten Zwischenspause der Gruppe I insofern, als bei den Tieren mittlerer Altersklassen an den linken Ohren (mit Pinzette gereinigt) etwa stecknadelkopfgroße Knötchen auftraten. Die mit Benzin gereinigten Ohren dagegen zeigten keinerlei Veränderungen. In der nun folgenden dritten Pinselungsperiode der Gruppe I zeigte sich ein wesentlicher Unterschied im Verhalten der Tiere gegenüber demjenigen in früheren Pinselungsperioden. Alle Tiere wiesen eine außerordentliche Empfindlichkeit auf. Starke Abwehrreaktionen machten sich bemerkbar. Durch die große Unruhe, die sich hauptsächlich durch die ständigen Bewegungen der Ohren kundtat, brachten die Tiere Teerteile auf den Rücken, sodaß selbst da eine Hyperkeratose leichten Grades entstand. Die Ohren der Tiere fühlten sich teils porös, ja fast schwammig an, sodaß die Pinzettenreinigung nur noch mit äußerster Vorsicht durchgeführt werden konnte, da sonst ein Zerreißen der Ohren unvermeidbar gewesen wäre. Besonders stark waren die Ohrränder betroffen, die geradezu einen zerfallenden Anschein erweckten. Anders verhielt es sich mit den benzingereinigten Ohren. Diese blieben auch in dieser Periode noch fest und glänzend und hatten nur an den Rändern einige kleine Knötchen, die sich aber vollkommen fest und hart anfühlten. Auffallend jedoch war, daß gerade die beiden älteren Tiere nur randständige, wenn auch starke Hautveränderungen aufwiesen, während bei den jüngeren Tieren die ganzen bepinselten Flächen mit Knötchen übersät waren; ja der Unterschied ging sogar soweit, daß das älteste Tier nur einzelne Knötchen am Ohrrande hatte und das Ohr sich während der ganzen Pinselungsperiode trocken und lederartig anfühlte. Die Tiere der Gruppe II wiesen nach dieser Pinselungszeit, die ja erst ihre zweite gewesen, weiter keine Veränderungen auf. In der nun folgenden Zwischenpause gingen zwei Tiere der Gruppe I, die besonders stark reagiert hatten, ein. Besonderheiten der inneren Organe ergab die Sektion nicht. Im Verlaufe der dritten Zwischenpause heilten bei den Tieren der Gruppe I einige Geschwülste ab, sodaß man fast nicht mehr erkennen konnte, wo sie ursprünglich gewesen waren. Trotzdem zeigte sich im Verhalten der beiden Gruppen ein Unterschied. Die erste machte einen mehr oder minder kranken Eindruck, während sich die zweite wirklich sehr gut erholte. Auch die Gewichtskurve brachte in dieser Zeit ganz dementsprechende Werte. Alle Kaninchen der Tiergruppe I waren in ihrem Gewichte gesunken, während diejenigen der Gruppe II einen Gewichtsanstieg verzeichneten. Es war also hiermit rein dem Verhalten des Gewichtes und dem Allgemeinbefinden nach eine Trennungslinie zwischen beide Gruppen gebracht worden. Bei dem Tiere 1/I hat sich im Verlaufe der Pinselungs-

periode neben den Papillomen der Pinselungsfläche auch auf der Außenseite des Ohres (unbepinselte Seite) eine Geschwulst entwickelt.

In den folgenden Pinselungsperioden vollzog sich bezüglich des Gewichtes und des Allgemeinbefindens immer wieder ein Spiel zwischen Positivem und Negativem. Bei einzelnen Tieren setzten aber auch ganz plötzlich große Gewichtsstürze ein und binnen wenigen Tagen waren die Tiere verendet. (Hierüber dürfen vielleicht später noch einige Worte gesagt werden.) Nun wuchsen die Tumoren weiter, ob sie gepinselt wurden oder nicht. Dauernd zerfielen die bis zur Größe einer kleinen Walnuß gewordenen Geschwülste, hinterließen einen geschwürigen Grund und neue Papillome entstanden. Ein Zurückbilden und Ausheilen, wie man dies in den ersten Perioden gewohnt war, gab es nun nicht mehr. Einzig und allein das älteste Tier (schwarz) hatte auch um diese Zeit noch vollkommen intakte Ohreninnenflächen, obwohl an der Außenseite (unbepinselte Stelle) ein Papillom aufgetreten war. Ganz auffällig war noch in den letzten Perioden, daß gerade an den Ohren, an denen mit Benzin gearbeitet wurde, die weit größeren und auch der Häufigkeit nach überlegenen Tumoren auftraten. Somit waren also bei allen Tieren Tumoren aufgetreten, sofern die Gelegenheit gegeben war genügend lang mit Teer, Benzin und Pinzette einzuwirken.

Transplantationen.

Fall 1.

Am 18. Juli 1935 wurde eine Ohrgeschwulst des Tieres 2/II, die sich an der Erkennungsmarke, welche dem Tiere am Ohr befestigt war, gebildet hatte, excidiert und demselben Tier unter die Haut des Rückens gebracht. Histologisch handelte es sich um eine einfache Knorpelgeschwulst. Die Wundränder schlossen sich sehr gut und nach acht Tagen war die Implantationsstelle vollkommen verheilt. Das Tumorstückchen war deutlich durch die Haut zu fühlen. In den ersten Wochen bemerkte man keine Erscheinungen. Nach ungefähr vier Wochen aber hatte man doch den Eindruck, daß die Geschwulst langsam an Größe zunehme. Diese Meinung bestätigte sich nach kurzem, denn man konnte deutlich die Vergrößerung beobachten. Leider stellte sich ein plötzlicher Gewichtssturz ein und das Tier verendete am 2. September 1935.

Makroskopisch ergab sich, daß in der Tat die Geschwulst gut auf das Doppelte ihrer Größe vom 8. Juli angewachsen war. Mikroskopisch stellte sich dann heraus, daß es sich um ein sicheres Carcinom handelte.

Fall 2.

Am 1. August 1935 wurde bei dem Tier 1/I eine Ohrgeschwulst excidiert und ein Teil derselben dem gleichen Tier, ein weiterer Geschwulstteil einem ebenfalls mit Teer behandelten und der dritte Teil einem noch nicht behandelten unter die Rückenhaut gebracht. Zunächst heilten die Implantationsstellen alle gut ab. Eine Reaktion war nicht zu beobachten. Am 6. August war dann eine Rötung des Implantationsbezirkes aufgetreten und man konnte typisch entzündliche Erschei-

nungen feststellen. Nach einigen Tagen klangen diese Erscheinungen wieder ab und das Tier 1/I machte einen ganz gesunden Eindruck. Bei den beiden anderen Tieren aber kam es zur vollkommenen Vereiterung des Implantates. Am 18. August ging dann das Tier 1/I ein, nachdem es plötzlich zwei Tage vorher von einer Lähmung befallen wurde, die die vorderen Extremitäten und die obere Körperhälfte betraf. Die verpflanzte Geschwulst war gut gegen die Umgebung abgegrenzt und bot eine grauweiße Schnittfläche. Die histologische Untersuchung ergab dann weiterhin, daß das Zentrum der Geschwulst vollkommen vereitert war und die Randpartien aus entzündlichem Material bestanden.

Fall 3.

An dem Tiere 2/I wurde am 11. September eine Transplantation vorgenommen. Nachdem die Ohrgeschwulst wieder gut gereinigt war, wurde ein Teil derselben dem gleichen Tier, ein zweiter einem noch nicht bepinselten Tier unter die Haut des Rückens gebracht. Weiterhin verpflanzte man ein Ohrstückchen dieses unbepinselten Tieres dem mit Teer behandelten Tier in den Rücken. Bereits nach einigen Tagen aber kamen die vom Tumor stammenden Teile sowohl beim eigenen Tier als auch beim Implantationstier zur Vereiterung. Das gesunde Ohrstückchen dagegen war gut bei dem gepinselten Tiere eingeheilt. Leider verendete das Tier bald darauf und die Sektion erbrachte zwar das völlig gut eingeheilte, aber vollkommen unveränderte Ohrstückchen.

Fall 4.

Als weitere Versuchsanordnung wurde am 22. November eine Überpflanzung vorgenommen, die sich folgendermaßen aufbaute:

Einem ungepinselten Tiere wurde ein Ohrstückchen, das zwar völlig intakt aber gepinselt und weiterhin noch ein Tumorstückchen implantiert. (Beide Implantate waren von Tier 2/II.) Binnen einer Woche kamen beide Implantate zur Vereiterung.

Fall 5.

Eine Autotransplantation bei Tier 2/II, bei der ein Tumorstückchen zur Einheilung kommen sollte, brachte ebenfalls kein positives Ergebnis, denn nach vier Tagen war das Tumorstückchen durch Eiterung ausgestoßen.

Histologisch handelte es sich bei allen Tumorimplantaten um Gewebe, das in der Hauptsache als papillomatös anzusehen war und in einem Fall eine carcinomatöse, in den übrigen höchst carcinomatös verdächtige Stellen in sich barg.

Die einzelnen Verpflanzungen von Tumorgewebe auf den gleichen bezw. fremden Körper in den verschiedensten Kombinationen scheiterten also alle bis auf den Fall I (Autotransplantation einer glatten Geschwulst, die in keiner Weise eine Krypte oder dergleichen hatte).

Was die Übertragung selbst anbetrifft, so wurde nichts unterlassen, jede Möglichkeit einer Infizierung zu unterbinden. Die Transplantation erfolgte weitgehend aseptisch. Die Tumoren wurden vorher gründlich mit Alkohol und sonstigen Desinfektionsmitteln gereinigt, dann bei der Übertragung die Außenseite völlig abgetragen und die Geschwulst in physiologische Kochsalzlösung gebracht für die kurze Zeit, die sie vom Organismus losgelöst war. Für den negativen Ausfall der Transplantatio-

nen kann also nur einzig und allein der Umstand schuld sein, daß es bei den zerfallenden Tumoren eben überhaupt nicht möglich ist, so keimfrei zu arbeiten, wie es für eine gute Einheilung erforderlich ist. Daß es nicht an der Art und Weise lag, wie die Operationen durchgeführt wurden, beweist erstens der erstbeschriebene Transplantationsfall und weiterhin die Übertragung gesunder Ohrstückchen, die alle gut einheilten.

Soweit bisher Transplantationen von Tumoren gemacht wurden, die auf Teerpinselungen zurückzuführen waren, scheinen sie alle an der einen Ursache, der Unmöglichkeit einer exakten Reinigung gescheitert zu sein. Betrachtet man die Geschwülste genau, so kann man sie folgendermaßen beschreiben: Es handelt sich um Tumoren, deren Mitte von Horn- und Sekretmassen gebildet ist und deren Ränder gezackt, unregelmäßig, teils wallartig aufgeworfen und zerklüftet sind. Daß es bei derartigen Tumoren leicht zum Zerfall kommt, was die Weiterentwicklung ja stets zeigte, ist klar zu ersehen. Hiermit ist aber auch andererseits die Unmöglichkeit ein derartiges Gebilde zu übertragen gegeben. Wenn man sich nun vergegenwärtigt, daß der Grund, auf dem die Geschwulst zur Entwicklung kommt, zwar nicht so leicht zerfallend, wohl aber reichlich von Krypten durchsetzt ist, in denen immerhin, wenn auch wenig, Zerfallsprodukte gespeichert werden, so kommen auch hier Bedenken über eine Reinigung, die die Peinlichkeit einer Übertragung fordert. Diese Ansicht geht auch mit derjenigen von Katsusabaro YAMAGIWA einig. In seinen Berichten über seine Versuche schreibt er: Die Transplantationen fielen negativ aus, weil das Transplantat aus dem geschwürigen Grund (Ulcus rodens) meist vereiterte, was jedoch die Diagnose des Teercancroid nicht beeinträchtigte, dann der Umstand, daß die vollkommene Sterilisation des Impfmaterials aus dem gewiß bakteriell infizierten Geschwürsrand nicht möglich ist.

Interessant von den Transplantationen ist der Fall I. Hier handelte es sich, wie ja bereits erwähnt, um eine vollkommen gutartige Geschwulst, die schon vor Beginn der Pinselung vorhanden war. Zur Zeit der Übertragung waren außer dieser Geschwulst weder Papillome noch sonstige Anzeichen einer solchen Bildung an dem Ohr, an welchem die Geschwulst saß, vorhanden. Die Übertragung, die sich in diesem Falle leicht gestaltete, da es sich um einen vollkommen glatten, festen Tumor handelte, brachte die Geschwulst nun an eine Stelle, an der weder gepinselt war noch gepinselt wurde. Wie oben erwähnt ergab der Versuch, daß gerade diese Geschwulst in allerkürzester Zeit vollkommen entartete und sich zu einem sicheren Carcinom entwickelte. Wenn man nun die Tatsache zum Vergleich zieht, wie Geheimrat KÖNIG berichtet, daß es FISCHER-WASELS gelungen sei, bei teergepinselten Tieren, wenn er hinreichend spät an einer nie geteerten Stelle Reizungen machte (er legte Brandwunden an, die dann die Heilreaktion durchmachten), Carcinom zu erzeugen, so findet man doch immerhin einen gewissen Parallelismus. Beidemal war noch kein Carcinom durch die Teerreizung entstanden und beide Male entstand durch den Reiz (in einem Fall durch den Reiz einer Brandwunde, im

anderen durch Implantierung eines Gewebsstückchens) an einer nicht gepinselten Stelle Carcinom. Allerdings war in dem beschriebenen Versuch eine früher gepinselte, aber nicht entartete Geschwulst eingeheilt.

Bei Betrachtung der Gewichtskurve der Tiere fällt zunächst der im großen und ganzen bestehende Parallelismus der einzelnen Darstellungen auf. In den ersten Zwischenpausen war immer ein Gewichtsanstieg nach vorhergehender Gewichtsminderung in der Pinselungsperiode zu verzeichnen, während später bei allen Tieren gleichzeitig nur noch ein knappes Halten des Gewichtes möglich, ja selbst ein Sinken nicht zu vermeiden war. Bis zum Tode der Tiere waren bisweilen Werte erreicht, die einen Sturz von rund 40% des Anfangsgewichtes aufwiesen. Beachtenswert dürfte ferner noch die Verschiebung des größten Gewichtssturzes um sechs Wochen sein, die bei der Tiergruppe eintrat, welche mit Pferdeserum vorbehandelt war. Ein Unterschied in der Gewichtskurve zwischen den Gruppen I und II zeigt sich auch insofern, als bei der Gruppe I die erste Pinselungsperiode mit einem sehr großen Gewichtssturz beantwortet wurde, während dies von der Gruppe II in keiner Weise behauptet werden kann. Soweit die rein sachlichen Feststellungen bezüglich des Gewichtes.

Interessant ist nun der Vergleich der einzelnen Gewichtskurven in der Zeit April—Mai 1935: Gewichtsanstieg der Tiere der Gruppe I in der Zwischenpause, geringe Gewichtsminderung der gleichen Gruppe in der zweiten Pinselungsperiode gegenüber dem starken Sturz in der ersten Pinselungsdauer, mäßiger Gewichtsverlust der Gruppe II in der ersten Pinselungszeit, die sich zeitlich genau mit der zweiten Pinselungsperiode der Gruppe I deckt, schließlich noch allgemeines Wohlbefinden sämtlicher Tiere um diese Zeit. Zweifellos drängt sich hier doch die Frage ein: Welche Einwirkung oder welche Umstellung der Tiere haben in dieser Zeit stattgefunden? Da aber die Behandlung der Tiere immer die gleiche, die Stallverhältnisse nicht geändert und auch sonst keine Änderung der Umgebung stattfand, so kann eigentlich als letzte Ursache nur die Umstellung des Futters von der Winter- oder Trockennahrung auf Grünfutter in Betracht kommen. Die genauere Untersuchung der Nahrungszusammensetzung in der in Frage kommenden Zeit ergab, daß die Tiere ausschließlich mit Löwenzahn gefüttert wurden. Nebenbei bekamen sie noch geringe Mengen Trockenfutter wie bisher. Nun tritt aber wiederum erneut eine Frage entgegen: Was ist der wirksame Bestandteil der Nahrung, der solche Veränderungen hervorrufen kann? In seinem Buche „Die Vitamine" berichtet FUNKE, daß neben frischen Kartoffeln, Weißkohl, Karot-

ten usw. hauptsächlich auch Löwenzahn das Vitamin C in ganz hohem Maße besitzt. Vergleicht man die Tatsachen mit den Erscheinungen aus den Versuchen, so liegt doch die Annahme nahe, daß das Vitamin C einen Einfluß ausübt; allerdings beweist derselbe Forscher, daß gerade Kaninchen diejenigen Tiere sind, die sich gegen Vitaminmangel am wenigsten empfindlich zeigen. LOPEZ-LOMBA und PORTIER zeigen weiterhin, daß die Empfindlichkeit gegen Vitaminmangel dem Alter der Tiere entsprechend verschieden ist. Während sehr junge Tiere eine hohe Empfindlichkeit zeigen, macht sich bei ausgewachsenen Tieren überhaupt kein Einfluß mehr bemerkbar. Mit anderen Worten darf man wohl sagen, daß das Kaninchen kein besonders günstiges Objekt für die Lösung einer Vitaminfrage ist.

Betrachtet man nun das Carcinom als solches, so wird man nie annehmen, daß es sich um eine ganz lokale Erkrankung handelt, mit der der übrige Körper nichts zu tun hat, sondern man sieht doch die Allgemeinerscheinungen, die beim Carcinom auftreten, alle als von der primären Geschwulst verursacht an. Kurz, was das Wesen der Krebskrankheit anbelangt, so möge hier folgender Satz von Geheimrat KÖNIG — mit dessen gütiger Erlaubnis — gebracht werden: Wissenschaft und praktische Erfahrung lehren uns soviel: Örtlich ist das Leiden, das uns als Krankheit entgegentritt; auf dem Wege zur Entstehung liegen örtliche Abweichungen oder Schädigungen; und zu Grunde liegt eine bei verhältnismäßig wenigen Menschen durch Veranlagung überkommene oder im Leben erworbene Körperbeschaffenheit, ein Resistenzverlust, der für die Erklärung der Krebsentstehung und für die Behandlung von größter Bedeutung ist.

Geht man weiter von der Tatsache aus, daß bei allen lebenswichtigen Vorgängen in der Zelle die Ascorbinsäure eine bedeutsame Rolle spielt, so darf doch auch bei einer Erkrankung, die zwar lokal, immerhin aber das Gleichgewicht des Körpers stört, nicht außer Acht gelassen werden.

Wenn nun STEPP zeigt, daß Ascorbinsäure die Aktivität verschiedener körpereigener Stoffe wie Adrenalin, Cholin, Thyroxin zu steigern vermag und FRITZ LUDWIG und JULIUS VON RIES - Bern beobachteten, daß bei weißen Mäusen durch Adrenalininjektion Krebswachstum gehemmt wurde, so ist doch gewissermaßen der Zusammenhang zwischen den Erscheinungen, die plötzlich bei der Futterumstellung eintraten, und dem hohen Gehalt des Futters an Ascorbinsäure geklärt.

Bei aller Skepsis, mit der man jeglichem Vitaminproblem entgegentritt, darf man doch schließlich diesen Erscheinungen nicht ungeachtet aus dem Wege gehen. Zusammenfassend kann also die Erklärung gegeben werden, daß durch große Zufuhr von Vitamin C eine erhöhte Adrenalinausschüttung stattfindet, und Adrenalin wiederum das krankhaft Störende, das Krebswachstum, hemmt.

Folgende Tabelle soll einen Überblick geben von der Zeit, die zur Papillombildung nötig war:

Anzahl der überlebenden Tage nach Beginn der Behandllung	Anzahl der behandelten Tiere	Ohren	Anzahl der Ohren mit Papillombildung	% der Anzahl der Ohren mit Papillombildung zu derjenigen der bepinselten Ohren
über 60 Tage	8	16	2	13%
über 90 Tage	8	16	9	56%
über 100 Tage	7	14	8	57%
über 120 Tage	5	10	6	60%
über 130 Tage	5	10	8	80%
über 250 Tage	2	4	4	100%

Zum Vergleich eine Tabelle aus den Versuchen von YAMAGIWA und ICHIKAWA:

Anzahl der überlebenden Tage nach Beginn der Behandllung	Anzahl der behandelten Tiere	Ohren	Anzahl der Ohren mit Papillombildung	% der Anzahl der Ohren mit Papillombildung zu derjenigen der bepinselten Ohren
über 70 Tage	15	23	9	39%
über 80 Tage	15	23	13	57%
über 90 Tage	14	22	16	73%
über 100 Tage	14	21	15	71%
über 120 Tage	11	15	13	87%
über 150 Tage	9	13	13	100%
über 200 Tage	4	6	6	100%
über 250 Tage	3	3	3	100%
über 300 Tage	1	1	1	100%

Ein Vergleich der Tabellen ist zwar nur in beschränktem Maße möglich, da in vorliegender Arbeit nur mit der halben Zahl von Tieren gearbeitet wurde, als dies bei der Arbeit, aus der die Vergleichstabelle hervorging, der Fall war. Immerhin kann man sagen, daß sich die Resultate teilweise gleichen. Allerdings, bis zur Erreichung der 100%igen Papillombildung ist zwischen den beiden Tabellen eine sehr große Zeitspanne, die dadurch zu erklären ist, daß das älteste Tier äußerst schlecht auf die Teerpinselungen ansprach, was die Prozentzahl nicht weniger als 120 Tage auf 80% hielt. Schließlich darf auch nicht vergessen werden, daß bei den Versuchen von YAMAGIWA und ICHIKAWA die Pinselungen alle zweiten bis dritten Tag wiederholt wurden, was, ja eine weit höhere Zahl von Pinselungen ergibt, als bei den beschriebenen Versuchen, bei denen nur 14tägige Pinselungen mit Intervallen von vier Wochen stattfanden. Hiermit ist man aber schon wieder auf ein neues Moment, auf die Bedeutung der Intervalle, übergeleitet. Vergleicht man die Dauerpinselungen mit den

Intervallpinselungen, wie sie hier im Versuch beschrieben wurden, so sollte man doch annehmen dürfen, daß die Gesamtzahl der Pinselungen bis zur Papillombildung bezw. Carcinombildung bei den mit Intervallen behandelten Tieren wesentlich größer wäre als bei Dauerpinselungen, da doch in den Zwischenperioden immer wieder Zeit zur Rückbildung der pathologischen Veränderungen gegeben ist. Wie aber ein Vergleich der beschriebenen Versuche mit denjenigen von YAMAGIWA und ICHIKAWA zeigt (YAMAGIWA und ICHIKAWA machten Dauerpinselungen), weiterhin TEUTSCHLAENDER in seinen Berichten ausführt, besteht hierin kein praktischer Unterschied. Derselbe Forscher zeigt sogar in vergleichenden Versuchen, daß die Krebsbildung nach umso weniger Pinselungsserien eintrat, je länger die Intervalle waren. Es bleibt also nur die eine Annahme übrig, daß sich bei Intervallen die, wenn auch nur für kurze Zeit stattgefundenen Pinselungen summieren, daß also auch kurzdauernde, chronische Einwirkungen kanzerogener Noxen in den betroffenen Zellen irreversible Veränderungen hinterlassen. TEUTSCHLAENDER zeigt weiter, daß aber auch bezüglich der Intervalle eine Grenze gezogen ist; denn nach sehr langen Zwischenpausen (ungefähr 4—7 Monate) verhielten sich die Tiere bei Wiederaufnahme dauernder Pinselungen, wie wenn sie nie zuvor gepinselt worden wären. Von diesen Grundlagen ausgehend ist es also weit vorteilhafter mit Intervallen zu arbeiten, da hier weit größere Schonung der Tiere möglich ist, als bei der Dauerpinselung geschehen kann.

Eine kurze Bemerkung zur Frage des Reizstoffes sei hier noch angebracht. Als die Versuche von YAMAGIWA und ICHIKAWA bewiesen hatten, daß man mit Teer (Rohteer) imstande ist Carcinom zu erzeugen, da lag natürlich der Gedanke nahe, diejenigen Bestandteile des Teeres herauszuarbeiten, die den Reiz auf das Gewebe auslösen. DREIFUSS und BR. BLOCH sahen die Bedeutung des experimentellen Teercarcinoms darin, daß sich hier die Möglichkeit bietet, eine bestimmte sogar chemisch genau definierte Substanz oder eine Gruppe von Substanzen herauszufinden, denen die Fähigkeit zukommt, in spezifischer Weise die maligne Entartung hervorzurufen. In ihren Versuchen mit gereinigten Benzolextrakten erzielten sie in der Tat weit günstigere Resultate, als dies mit Rohteer geschehen war. Wie DRUCKREY in einer Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft mitgeteilt hat, ergaben die weiteren diesbezüglichen Forschungen, daß es drei, vier und fünf zusammengekoppelte Benzolringe, wie sie sich im Antracen, Phenantren und Chrysen finden, sind, die bei Teerpinselungen krebserzeugend wirken. Der Grund, weshalb in den oben beschriebenen Versuchen nicht mit den Extrakten des Teers, sondern mit dem mildesten aller Teere, dem Steinkohlenteer, gearbeitet wurde, lag darin, alle Berufszweige, die in irgend einer Weise mit Teer in Berührung kommen, bezüglich der Teerschädigung beobachten zu können.

Nicht alle äußere Reize besitzen im gleichen Maße die Eigenschaft Carcinome hervorzurufen. Die praktische Erfahrung lehrt aber, daß es doch immerhin gewisse Agentien gibt, denen diese Eigenschaft in beson-

ders ausgesprochenem Maße zukommt. In erster Linie sind es der Teerpech, Steinkohlenruß, Mineralöle, Röntgenstrahlen, Radium- und Sonnenstrahlen. Weiterhin ergaben aber die Versuche, daß ein und derselbe Reizstoff, wie z. B. der Teer, bei einem Tier Krebs erzeugt, während er beim andern sich vollkommen wirkungslos verhält. Diese Tatsache bringt wiederum ein ganz neues Moment, die Disposition, in die Entwicklung des Carcinoms auf der Grundlage eines Reizes. Die Vielseitigkeit der Disposition hier zu besprechen, würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, hierüber mögen die in der Literatur angegebenen Werke Bescheid geben. Sicher aber ist, daß die Disposition zur Entstehung des Carcinoms unbedingt notwendig ist, denn wo sie nicht oder nicht vollständig vorhanden ist, muß sie erst durch geeignete Reize geschaffen werden, was aber wiederum nur bedingte Gültigkeit hat, da ja noch andere Faktoren, als die Reize mit dementsprechenden Stoffen den Begriff Disposition ausmachen. KÖHLER faßt alle Momente, die zur Entstehung von bösartigen Geschwülsten hinsichtlich der Disposition vorhanden sein müssen, folgendermaßen zusammen: Die Disposition hängt ab von Erbfaktoren, entwicklungsphysiologischen Bedingungen und Umweltfaktoren, wobei der Anteil der Erbfaktoren stark wechselnd ist. Mit dieser Zusammenfassung soll in dieser Arbeit der Abschnitt Disposition verlassen werden.

Geht man nun von der Tatsache aus, daß man imstande ist, willkürlich bei Tieren Carcinom zu erzeugen, sofern nur die nötigen Voraussetzungen dazu gegeben sind, so ist doch nur noch ein kleiner Schritt zur Frage: Bekommen auch Menschen Krebs, wenn sie längere Zeit solchen Reizen ausgesetzt sind? Verschiedene Carcinomerkrankungen konnten in den letzten Jahren als Berufskrankheiten, die sich auf langdauernde Reize zurückführen ließen, erkannt werden. Es sei nur an den Schneebergerkrebs oder die Knochensarkome der Zifferblattmalerinnen erinnert. Gewiß sind die Carcinome, die man bis jetzt auf derartige Reize zurückführen kann, nur ein kleiner Teil unter der Vielheit der bösartigen Geschwülste, die durch diese oder jene kanzerogene Noxe, welche uns erst die Zukunft zeigen wird, ausgelöst werden. — Welches sind nun die nötigen Voraussetzungen zur Krebsentstehung? TEUTSCHLALNDER faßt dieselben kurz in folgende Punkte zusammen:

1. Es muß ein geeignetes Agens,
2. ein empfängliches Reagens (Individuum bezw. Organ), das je nach Beschaffenheit auf die Wirkung des Agens antwortet,
3. eine genügend lange Einwirkung des Agens auf das Reagens vorhanden sein.

Bezüglich des Punktes 3 gibt der gleiche Forscher an, daß bei der Maus die Gesamterzeugungsdauer für Krebs etwa 3—4 Monate, beim Kaninchen 1 Jahr und beim Menschen durchschnittlich 8 Jahre beträgt. Wendet man diese Tatsachen auf die Berufskrankheiten an, die in den Betrieben verschiedenster Art trotz größter Vorsicht ein ganz erheblicher Prozentsatz der Arbeiter durch solche Reizstoffe erleidet, so wird klar, wie

weitgreifend der Begriff Berufskrankheit zu fassen ist; ja es wird sogar verständlich, daß selbst Krankheiten carcinomatöser Art, die noch nach Jahren, nachdem der Betroffene aus derartigen Betrieben ausgeschieden ist, auftreten, als durch den Beruf hervorgerufen betrachtet werden dürfen.

Am 11. Februar 1929 wurden chronische und chronisch recidivierende Hauterkrankungen als Berufskrankheiten anerkannt, wobei auch der Teerkrebs, der sich auf der Basis der Teerdermatitis entwickelt, mit einbezogen wurde. Wenn man aber heute bei an Carcinom erkrankten Menschen nach irgend einem Reizstoff fragt, mit dem sie längere Zeit in Berührung kamen, so wird man praktisch in den meisten Fällen niemals anamnestisch einen Anhaltspunkt des Leidens finden können, zumal dann nicht, wenn sich der Kranke in der Zeit, in der er in einem eventuell in Frage kommenden Betrieb arbeitete, sich vollkommen gesund fühlte; ja man glaubt selbst Carcinome, die sich nicht direkt von einem exogenen Reiz ableiten lassen, übergehen zu dürfen, ohne sich weiter Gedanken darüber zu machen, daß vielleicht in frühester Zeit doch ein länger dauernder chronischer Reiz stattgefunden hat. Niemals aber würde jemand denken, ein Carcinom, das sich im Anschluß an eine Operation oder vernarbte Brandwunde entwickelt, als Berufskrankheit anzusehen, selbst wenn der Betroffene jahrelang mit irgend welchen kanzerogenen Schädlichkeiten in Berührung gekommen wäre. Man würde sich bestimmt ablehnend verhalten, wenn in der Zeit, in der die schädigende Wirkung stattgefunden hätte, keine lokale Reaktionen aufgetreten wären und nun das plötzlich im Anschluß an ein Trauma entstandene Carcinom noch an einer anderen Stelle vorhanden wäre, als da, wo niemals ein chronischer Reiz den Körper hätte treffen können. Und doch zeigt der von FISCHER-WASELS angegebene und ebenso der oben beschriebene Versuch, daß es durchaus nicht aus dem Bereich der Möglichkeit liegt, solche Carcinome als Berufskrankheit anzusprechen, ja man muß sagen, es sind Berufskrankheiten; denn die Disposition des Krebses war geschaffen und der geringe Reiz der Brandwunde bezw. der Operation genügte, Carcinom entstehen zu lassen. So weit ausgreifend dieser Gedanke zunächst auch scheinen mag, so ist er doch nicht von der Hand zu weisen, denn er könnte ja auch die Brücke bilden zur Tatsache der Entstehung des Carcinoms nach einmaligem Trauma. Letzten Endes ist ja auch das Ziel jedes Versuches auf dem Gebiete des Carcinoms, Mittel und Wege zur Bekämpfung oder Verhütung des Krebses zu finden, die praktisch angewandt sowohl bei Berufserkrankungen als auch bei Carcinomerkrankungen im allgemeinen vorbeugend irgend welchen, wenn auch noch so geringen Erfolg in Aussicht stellen.

Bezüglich des Todes der Tiere sei kurz noch folgendes angeführt: In den letzten Lebenstagen der Tiere setzten ganz plötzlich heftige Gewichtsstürze ein und ungefähr zwei Tage, bevor das Tier verendete, traten Lähmungen der vorderen Extremitäten und der ganzen oberen Körperhälfte auf, sodaß es einfach unmöglich war, die Tiere nochmals zum Stehen zu bringen. Vorwärtsbewegungen konnten sie nur mit den Hinterfüßen aus-

führen, bei denen sie aber den Oberkörper nicht aus der liegenden Stellung heben konnten, sondern sich völlig starr auf der Unterlage dahinschoben. Ob es sich hier um eine funikuläre Systemerkrankung, wie sie im Verlaufe der Carcinomkachexie und anderen Kachexien auftritt, handelte, oder ob hier die Erscheinungen durch das Benzin hervorgerufen wurden, kann nicht entschieden werden, obwohl man leichter zu der letzteren Annahme neigen könnte, nachdem doch das Krankheitsbild ziemlich plötzlich eingetreten ist, was ja bei der funikulären Systemerkrankung nicht der Fall ist, andererseits das Benzin auch imstande ist, Parästhesien und Muskelschwächen hervorzurufen. Eine Infektion des Tierstalles konnte es keinesfalls sein, da doch zur Kontrolle immer noch einige Tiere mitgehalten wurden. Da weiterhin alle Tiere bis auf die Kaninchen 3/1 und 4 I, die bereits im Juni verendeten, alle dieselben Erscheinungen aufwiesen, darf diese Tatsache doch nicht außer Acht gelassen werden, wenngleich auch eine positive Erklärung hierfür nicht erbracht werden kann.

Beachtet man nun weiterhin die Reihenfolge, nach der die einzelnen Tiere verendeten, so kann man, abgesehen von den beiden oben erwähnten Tieren, die bereits im Juni eingingen, von beiden Gruppen sagen, daß zuerst die Tiere mit der hellen Fellfarbe und dann erst die mit der dunkleren eingingen, ja man kann fast sagen, daß das Sterben den Helligkeitswerten nachging, angefangen bei Weiß bis zum Schwarz als letztem Tiere. Ruft man sich nun aber zurück, daß die Tiere in den Altersunterschieden nach Helligkeitswerten eingeteilt waren, so ist immerhin sehr auffallend, daß gerade die jüngsten Tiere zuerst eingingen, während das älteste Tier am längsten den Teerpinselungen standhalten konnte.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß gerade die jüngsten hellen Tiere am stärksten von der Erkrankung betroffen wurden und ihr auch am ehesten erlagen, also genau die umgekehrte Reihenfolge eintrat, als man erwartete.

Zusammenfassung.

Aus der beschriebenen Arbeit geht hervor:

1. Durch chronische, nach kurzen Zwischenpausen wiederkehrende Reize mit Steinkohlenteer ist man imstande, Papillome bezw. Carcinome[1]) an Kaninchenohren zu erzeugen, sofern die Lebensdauer der Tiere einen genügend langen Reiz zuläßt.
2. Helle, jüngere Tiere werden von dem Reiz stärker betroffen als dunklere, ältere Tiere.
3. Ein verstärkender Einfluß des Benzins auf die Tumorbildung ist sicher.
4. Transplantationen der Tumoren scheitern an der Unmöglichkeit einer exakten, für die Übertragung unbedingt erforderlichen Reinigung.
5. Die Übertragung eines vollkommen normalen Knorpelgeschwülstchens, das mit Teer behandelt ist, läßt dieses ohne weitere Teereinwirkung in kurzer Zeit sicher carcinomatös entarten.

---

[1]) Nachdem einzelne Krebsteilchen stehen bleiben, ja sogar schrumpfen können, was Geheimrat M. B. SCHMIDT beobachtet hat, so dürfen Stellen, die zwar als höchst carcinomverdächtig anzusprechen sind, noch nicht als sicher carcinomatös angesehen werden, obwohl man ja mit größter Wahrscheinlichkeit hätte damit rechnen dürfen, daß nach einer weiteren Pinselungsperiode ein richtiges Carcinom vorhanden gewesen wäre. Rein klinisch betrachtet ist ein diesbezüglicher Entscheid leichter zu geben, denn der Begriff der Malignität bei einem solchen auch während den Zwischenpausen fortschreitenden Wachstum, sowie der Kachexie, der alle Tiere anheimfielen, ist bei allen Tieren angebracht.

Literaturangabe.

Bloch und Dreifuss: Archiv für Dermatologie und Syphilis. Heft 1, 40/S. 6.
Druckrey: Hormone und Krebs. Münchner mediz. Wochenschrift 1935, S. 1937.
Funke: Die Vitamine. 1924, S. 222.
Freund und Kaminer: Biochemische Grundlagen der Disposition des Carcinoms.
Gemünd: Wesen und Entstehung der Krebsdisposition.
Jamagiwa und Ichikawa: Mitteilungen aus der medizinischen Fakultät der kaiserlichen Universität Tokio. Bd. 15, S. 295.
Jamagiwa: Über die künstliche Erzeugung von Teerkarzinom und Sarkom. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, Bd. 233, S. 205.
Jamagiwa und Fukuda: Zusammenfassender Bericht der Ergebnisse von Versuchen über Entstehung der Epithelialgeschwülste. Virchows Archiv, Bd. 245, S. 20.
Jeanneney und Laporte: Mitteilung in der Monatsschrift für Krebsbekämpfung. April 1937, S. 108.
Kaufmann: Handbuch der Unfallmedizin. Bd. 2, S. 115.
Kirschner: Chirurgischer Internationaler Kongreß zur wissenschaftlichen und sozialen Bekämpfung der Krebskrankheit in Madrid. 25.—30. Oktober 1933.
Köhler: Die Frage der Verursachung des Krebses im Lichte der Erbforschung. Deutsche Medizinische Wochenschrift Nr. 45, 1935, S. 1791.
König: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 57, I. Teil.
König-Magnus: Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, Bd. 2, S. 71.
Ries: Hormone, Vitamine, Zellwachstum und Karzinom. Schweizerische Wochenschrift Nr. 7, S. 34.
Stepp: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 1936.
Teutschlaender: Vortrag in der Wissenschaftlichen Woche zu Frankfurt, 2.—9. September 1934, Bd. 2, S. 5.
Zweifel-Bayer: Die Klinik der bösartigen Geschwülste. Bd. 1, S. 4 und 8.
Berufsgenossenschaft Bochum: Leitfaden zur Zweiten Verordnung über Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 11. Februar 1929.

Herrn Geh. Rat KÖNIG sei an dieser Stelle verbindlichster Dank gesagt für die Überlassung des Themas und die überaus wertvollen Ratschläge, die er mir in liebenswürdiger Weise bei der Durchführung der Arbeit zuteil werden ließ.

Weiterhin Herrn Geh. Rat M. B. SCHMIDT für die Überwachung des histologischen Teils der Arbeit herzlichen Dank.

Lebenslauf.

Am 15. Januar 1911 wurde ich, *Martin Oechsner,* als Sohn des Bäckermeisters *Georg Oechsner* in Ochsenfurt geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule trat ich im Jahre 1922 in die Mittelschule ein. Im März 1931 legte ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule Aschaffenburg ab und immatrikulierte mich im gleichen Jahre als Studierender der Universität Würzburg. Nach vollendeter Studienzeit legte ich im Jahre 1936 an der Universität Würzburg mein Staatsexamen ab.

Würzburg, 26. Oktober 1937.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angeführten Literatur keinerlei weitere Hilfsmittel dazu benützt habe.